

⑤

Int. Cl. 2:

C 07 C 103/00

⑬ BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

DEUTSCHES



PATENTAMT

DT 17 93 828 A1

⑪

# Offenlegungsschrift 17 93 828

⑫

Aktenzeichen:

P 17 93 828.2-42

⑬

Anmeldetag:

8. 1. 68

⑭

Offenlegungstag:

22. 4. 76

Bibliothek

Bur. Ind. Eigendom

18 JUNI 1976

⑯

Unionspriorität:

⑰ ⑱ ⑲

13. 1. 67 USA 608997

7. 12. 67 USA 694771

⑤④

Bezeichnung:

Neue 2-(6'-substituierte-2'-Naphthyl-Propionsäureamide und deren Herstellung

⑥②

Ausscheidung aus:

P 16 68 654.7

⑦①

Anmelder:

Syntex Corp., Panama

⑦④

Vertreter:

Wirth, P., Dipl.-Ing.; Dannenberg, G.E.M., Dipl.-Ing.;  
Schmied-Kowarzik, V., Dr.; Weinhold, P., Dr.; Gudel, D., Dr.; Pat.-Anwälte,  
6000 Frankfurt

⑦⑦

Erfinder:

Fried, Hohn Hans, Dr.; Harrison, Ian Thomas, Dr.; Palo Alto,  
Calif. (V.St.A.)

Benachrichtigung gem. Art. 7 § 1 Abs. 2 Nr. 1 des Ges. vom 4.9.1967 (BGBl. I S. 960): 26. 9. 69  
Prüfungsantrag gem. § 28 b PatG ist gestellt

BEST AVAILABLE COPY

PATENTANWÄLTE

1793828

Dipl.-Ing. P. WIRTH · Dr. V. SCHMIED-KOWARZIK

Dipl.-Ing. G. DANNENBERG · Dr. P. WEINHOLD · Dr. D. GÜDEL

TELEFON (0511) 281134  
287014

6 FRANKFURT AM MAIN  
GR. ESCHENHEIMER STRASSE 39

PA-308/Div. II

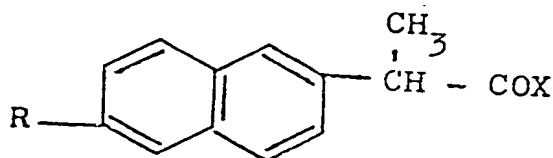
Syntex Corporation  
Apartado Postal 7386  
Panama / Panama

Neue 2-(6'-substituierte-2'-Naphthyl)-propionsäureamide  
und deren Herstellung

(Ausscheidung aus P 16 68 654)

Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf neue, als entzündungs-  
hemmende, analgetische, antipyretische und antipruritische Mittel  
geeignete chemische Verbindungen, ihre Herstellung bzw. die  
diese Verbindungen enthaltenden Mittel.

Die neuen Verbindungen haben die Formel



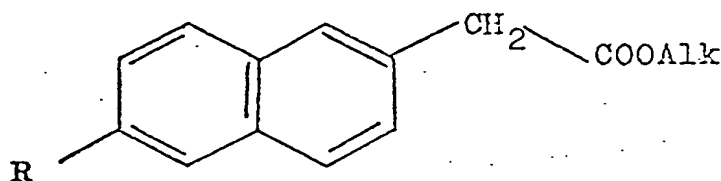
worin R für Alkyl mit 1-4 Kohlenstoffatomen, Alkoxy mit 1-3 Fluor,  
Kohlenstoffatomen, Alkylmercapto mit 1 und 2 Kohlenstoffatomen,  
Chlor, Difluormethoxy, Trifluormethyl, Phenyl oder in p-Stel-  
lung mit  $\text{CH}_3$ ,  $\text{C}_2\text{H}_5$ ,  $\text{CH}_3\text{OH}$ ,  $\text{Cl}$  bzw. F substituiertes Phenyl steht  
und X für  $\text{NR}'\text{R}''$  steht, wobei die Reste  $\text{R}'$  und  $\text{R}''$  entweder beide  
jeweils für  $\text{H}$ ,  $\text{CH}_3$ ,  $\text{C}_2\text{H}_5$  oder  $\text{CH}_3\text{OCH}_2$  stehen oder  
 $\text{R}'$  steht für  $\text{H}$  und  $\text{R}''$  für  $\text{CH}_3$ ,  $\text{C}_2\text{H}_5$ ,  $i\text{-C}_3\text{H}_7$  oder  $\text{C}_6\text{H}_5$ , oder  
 $\text{R}'$  steht für  $\text{CH}_3$  und  $\text{R}''$  für  $\text{C}_2\text{H}_5$  oder Cyclopentyl oder  
 $\text{R}'$  und  $\text{R}''$  zusammen mit dem Stickstoffatom stehen für den Pyrroli-  
din-, Piperidin-, Piperazin-, N-Äthylpiperazin- oder Morpholin-  
rest.

609817/1153

In der obigen Definition für R können die Alkylreste gerade oder verzweigt-kettig sein. R kann somit für Methyl, Äthyl, Isopropyl, Butyl oder tert.-Butyl stehen. Alkoxy kann z.B. für Methoxy, Äthoxy, Isopropoxy stehen.

Die neuen Verbindungen werden in an sich bekannter Weise durch Behandlung der entsprechenden Säuren mit Thionylchlorid oder Phosphor-pentachlorid und anschließende Umsetzung der erhaltenen Säurechloride mit einem Überschuß von Ammoniak oder dem entsprechenden Amin hergestellt.

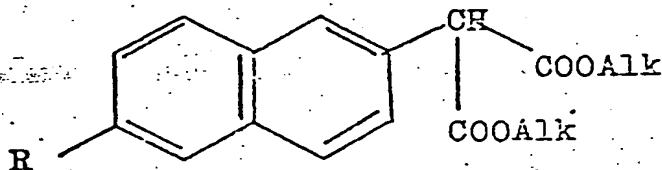
Die als Ausgangsverbindungen verwendeten Säuren können aus bekannten Ausgangsmaterialien hergestellt werden (Siehe Anmeldung P 1 668 659). Das Verfahren besteht darin, daß man eine Verbindung der allgemeinen Formel



worin R wie oben definiert ist und Alk für einen Alkylrest steht, in an sich bekannter Weise

I) mit einem molekularen Äquivalent Alkalihydrid und dann mit einem molaren Überschuß eines Methylhalogenids behandelt, worauf man die Estergruppe in üblicher Weise verseift und gegebenenfalls die erhaltenen Racemate aufspaltet;

II) eine Verbindung der allgemeinen Formel



worin R und Alk wie oben definiert sind, zuerst mit einem molaren Äquivalent eines Alkalimetallhydrids und einem molekularen Überschuß eines Methylhalogenids umgesetzt, dann die Estergruppe basisch hydrolysiert und schließlich bei 25 bis 180°C decarboxyliert, worauf man gegebenenfalls ein Racemat aufspaltet.

Die bei dieser Reaktion verwendeten Ausgangsmaterialien können leicht aus bekannten Verbindungen bzw. Verbindungen, die leicht analog zur Herstellung dieser bekannten Verbindungen erhalten werden, hergestellt werden.

Die erfindungsgemäßen 2-(6'-substituierten-2'-Naphthyl)-propionamide können als Mischungen der Enantiomorphen oder als optische Isomere erhalten werden.

Die optischen Isomeren werden zweckmäßig auf der Stufe der freien Säuren durch übliche Maßnahmen hergestellt, wie z.B. selektive biologische Zersetzung; oder durch Herstellung der Diastereoisomerensalze der 2-Naphthylpropionsäuren mit einem Alkaloid, wie Cinchonidin und Abtrennung der Diastereo-Isomeren durch fraktionierte Kristallisation, aufgetrennt werden. Die aufgetrennten Diastereo-Isomerensalze werden dann zur Gewinnung der entsprechenden optischen Isomeren der 2-Naphthylpropionsäurederivate aufgespalten und die aufgespaltenen Säuren dann in die Amide abgeführt.

Die neuen Verbindungen sind von hohem therapeutischen Wert bei der Behandlung verschiedener Entzündungserkrankungen, z.B. der Haut, Augen, des Atmungstraktes, der Knochen und inneren Organe, Kontaktdermatitis, allergische Reaktionen und rheumatoide Arthritis. Wo die obigen Erkrankungen mit Schmerzen, Fieber und Juckreiz einhergehen, die mit der Entzündung gekoppelt sind, bringen die erfindungsgemäßen Verbindungen eine Verminderung dieser Nebenwirkungen sowie der Haupterkrankung. Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind weiterhin jedoch auch geeignet zur Behandlung von Schmerzen, Fieber, Juckreiz und anderer Syndrome

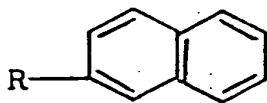
derselben per se, z.B. auf Grund von Knochenfrakturen, Zahnschmerzen, bakterielle und Virusinfektionen, Berührung mit giftigen Materialien, Neuralgien, Neu-ritis, Ein- oder Zerreissungen, Quetschungen, Auskratzungen (Abrasionen) usw.

Die bevorzugte, orale Verabreichungsweise bietet die Verwendung einer zweckmäßigen täglichen Dosis, die entsprechend der Stärke des Leidens eingestellt werden kann. Gewöhnlich wird eine tägliche Dosis von 0,1-20 mg aktiver Verbindung pro kg Körpergewicht verwendet. Die meisten Erkrankungen sprechen auf eine Behandlung mit einer Dosierung um 1-5 mg pro Körpergewicht pro Tag an. Für diese orale Verabreichung wird durch Einverleibung irgendeines normalerweise verwendeten Trägers ein pharmazeutisch annehmbares, nicht giftiges Präparat hergestellt. Diese Präparate können in Form von Lösungen, Suspensionen, Tabletten, Pillen, Kapseln, Pulvern, Formulierungen mit verzögerter Freisetzung usw. hergestellt werden.

Die Anwendung der neuen Verbindung kann in Form ihrer Racemate oder der optisch aufgespaltenen Verbindungen erfolgen.

Weiterhin können diese Verbindungen im Zusammenhang mit anderen medizinischen Mitteln verabreicht werden, was von der besonderen zu behandelnden Erkrankung abhängt.

Die als Ausgangsprodukt verwendeten 6-substituierten - 2-Naphthylelessigsäuren werden aus den entsprechenden 2-substituierten Naphthalinen der Formel



(A)

erhalten, worin R die oben angegebene Bedeutung besitzt.

Man setzt ein solches  $\beta$ -substituiertes Naphthalin mit Acetylchlorid in Nitrobenzol in Anwesenheit von etwa 3 molaren Äquivalenten Aluminiumchlorid zur Bildung des in 6-Stellung

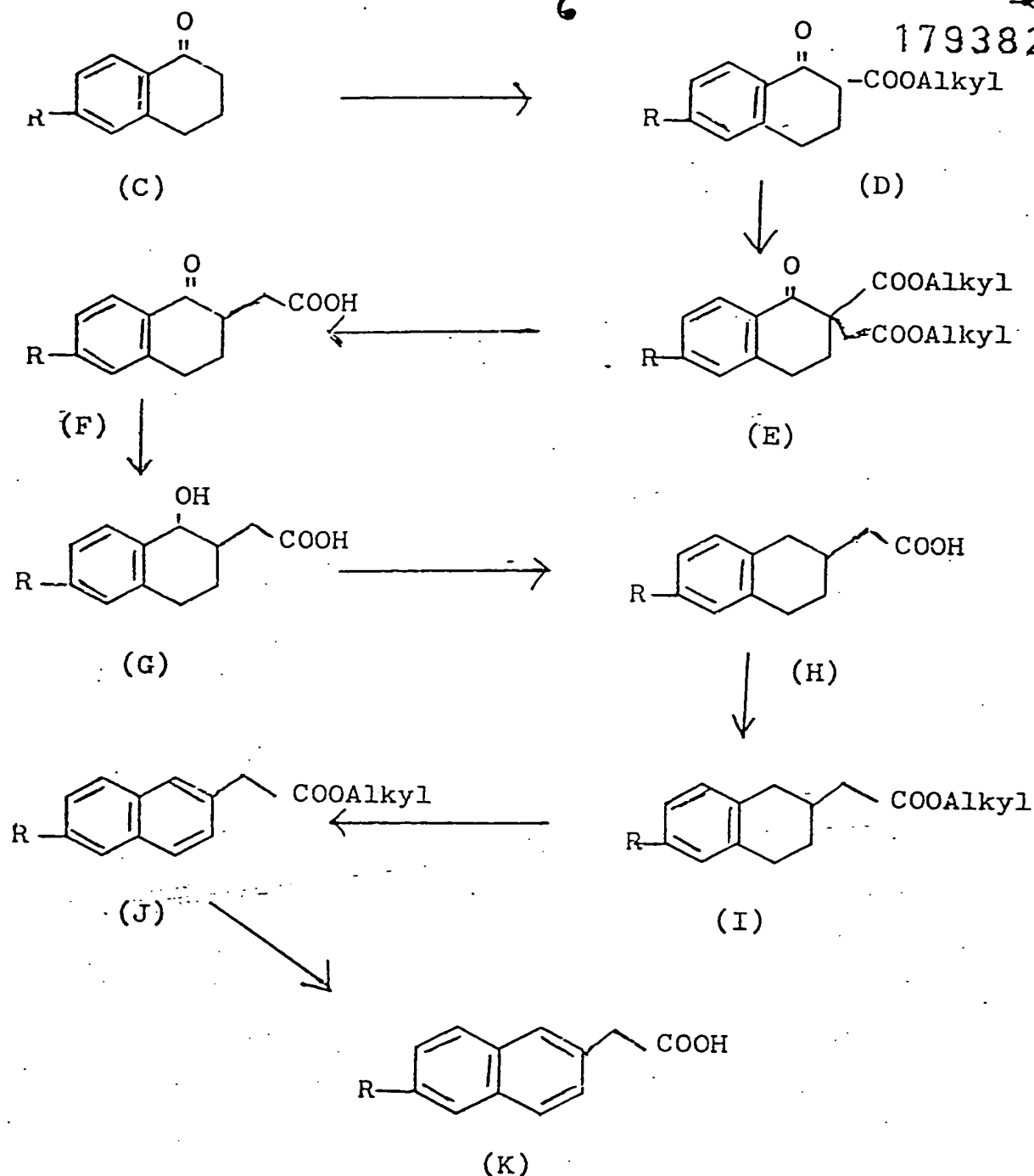
entsprechend substituierten 2-Acetylnaphthalins um. Dieses Derivat wird mit Morphin in Anwesenheit von Schwefel auf 150°C erhitzt; und das erhaltene Produkt wird mit konzentrierter Salzsäure zur Bildung der entsprechenden 6-substituierten-2-Naphthylelessigsäure zum Rückfluß erhitzt.

Die in dem beschriebenen Verfahren verwendeten 2-substituierten Naphthaline sind bekannt, bzw. können nach bekannten Verfahren hergestellt werden.

So werden 2-alkyl- oder 2-arylsubstituierte Naphthaline hergestellt, indem man 2-Tetralon durch Behandlung mit einem Äquivalent eines Alkyl- oder Arylmagnesiumbromids in einem Äther zum entsprechenden 2-Alkyl- oder 2-Aryl-3,4-dihydronaphthalin umsetzt, das durch Erhitzen mit Palladium-Tierkohle-Katalysator zum entsprechenden 2-Alkyl- oder 2-Arylnaphthalin dehydriert wird.

Die Trifluormethylgruppe wird vorzugsweise eingeführt, indem man die entsprechende Methylverbindung mit Chlor und Phosphortrichlorid in Anwesenheit von Licht behandelt und die erhaltene Trichlormethylverbindung mit Antimontrifluorid in einem Kohlenwasserstofflösungsmittel zum Rückfluß erhitzt. In der bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung wird die Trifluormethylgruppe in die 2-Naphthylelessigsäurederivate, die als Ausgangsmaterial verwendet werden, vor der Herstellung der entsprechenden 3,4-Dihydroderivate gemäß den obigen Verfahren eingeführt. Die Difluormethoxygruppe wird vorzugsweise erst nach Bildung des Naphthalinpropionsäureteils gebildet.

Ein anderes Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäß verwendeten Ausgangsmaterialien geht von entsprechend substituierten 1-Tetralonen aus und kann durch das folgende Reaktionsschema dargestellt werden:



wobei Alkyl und R die oben angegebene Bedeutung haben.

Die 1-Tetralone - die Verbindungen der Formel C - werden mit zwei oder mehr Äquivalenten eines Dialkylcarbonats, wie Diäthylcarbonat, in Anwesenheit von einem oder mehr Äquivalenten eines Alkalimetallhydrids, wie Natriumhydrid, Kaliumhydrid usw., in einem Kohlenwasserstofflösungsmittel, wie Hexan, Cyclohexan,

Heptan, Isooctan, Benzol, Toluol, Xylol usw., erhitzt und ergeben die entsprechende Alkoxycarbonylverbindungen der Formel D. Diese letzteren werden mit einem Alkalimetallhydrid in einem Kohlenwasserstofflösungsmittel behandelt; dann werden die erhaltenen Produkte mit einem  $\alpha$ -Halogenessigsäureester, wie Äthyl- $\alpha$ -bromacetat, Methyl- $\alpha$ -jodacetat usw., zur Bildung der entsprechenden 2-Alkoxy-carbonyl-2-(alkoxycarbonylmethyl)-1-tetralone - den Verbindungen der Formel E - behandelt. Diese letzteren werden mit einer Säure, wie Salzsäure, Schwefelsäure, p-Toluolsulfonsäure usw., zu den 2-(Carboxymethyl)-verbindungen der Formel F hydrolysiert. Letztere werden mit einem Reduktionsmittel, wie Natriumborhydrid, Lithiumborhydrid, oder mit einem Äquivalent Wasserstoff in Anwesenheit eines Adams' Katalysators usw. zur Bildung der Hydroxyverbindungen von Formel G reduziert, die anschließend durch Behandlung mit einer äquivalenten Menge Wasserstoff in Anwesenheit eines Hydrierungskatalysators, wie Platin, Palladium usw., zu den entsprechenden 1,2,3,4-Tetrahydro-2-naphthyl-essigsäurederivaten der Formel H hydriert werden. Die Verbindungen der Formel H werden in üblicher Weise, z.B. wie oben beschrieben, zu den Verbindungen der Formel I verestert, die dann durch Erhitzen mit Palladium-Tierkohle-Katalysator bei Temperaturen von 180°C und mehr zu den entsprechenden 2-Naphthyl-essigsäureesterderivaten der Formel J dehydriert werden. Die letztgenannten Verbindungen werden durch übliche Hydrolyse, z.B. durch Behandlung mit einer wässrigen, methanolischen, 5-%igen Natriumhydroxidlösung, zu den entsprechenden 2-Naphthylessigsäurederivaten der Formel K hydrolysiert.

Durch Behandlung der Verbindungen der Formel D mit einem Alkalimetallhydrid und dann mit einem  $\alpha$ -Halogen-carbonsäureester, wie Methyl- $\alpha$ -brompropionat usw., werden die entsprechenden 2-Alkoxy-carbonyl-2-( $\alpha$ -alkoxycarbonalkyl)-1-tetralone erhalten. Diese Verbindungen können in der zur Behandlung der Verbindungen von Formel E angewendeten Weise hydrolysiert werden, wodurch man die entsprechenden 2-Naphthyl-2 $\alpha$ -alkylessigsäurederivate erhält.



Die 1-Tetralone der Formel C werden in bekannter Weise hergestellt.

Die 1-Tetralone der Formel C können auch in üblicher Weise direkt aus Naphthalinen hergestellt werden. So können z.B. die substituierten 1-Tetralone aus substituierten Naphthalinen hergestellt werden. Die substituierten Naphthaline werden mit 2 molaren Äquivalenten Wasserstoff in Anwesenheit eines Platin-, Palladium-, Nickelkatalysators usw. zum entsprechenden substituierten Tetralin reduziert (die Hydrierung des unsubstituierten Ringes wird begünstigt). Das substituierte Tetralin wird dann z.B. mit Chromtrioxid in Eisessig oder 8N-Schwefelsäure, zum entsprechenden substituierten 1-Tetralin oxidiert.

Die in der 6-Stellung substituierten 1-Tetralone der Formel C können hergestellt werden aus den entsprechenden 4-Tetralonen (die Zwischenprodukte in der obigen Herstellung von in 6-Stellung substituierten Naphthalinen sind), indem man letztere mit Natriumborhydrid reduziert und mit Wasserstoff in Anwesenheit von Palladium hydriert, wodurch die entsprechenden Tetraline erhalten werden. Diese werden mit Chromtrioxid in Essigsäure zu den entsprechenden in der 6-Stellung substituierten 1-Tetralonen oxidiert. Die Tetralone werden in üblicher Weise, z.B. durch fraktionierte Kristallisation oder Destillation, getrennt.

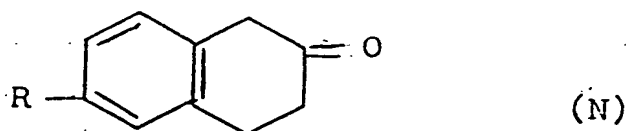
Ein anderes Verfahren zur Herstellung der Ausgangsmaterialien besteht in der Umsetzung von 2-Tetralonen mit einem oder mehr Äquivalenten eines 1-Alkoxycarbonylalkylidentriphenylphosphorans, wie 1-Methoxycarbonyläthylidentriphenylphosphoran, zur Bildung des entsprechenden 2,2-(1-Alkoxycarbonylalkyliden)-tetralins. Letzteres ergibt nach Erhitzen mit Palladium-Tierkohle-Katalysator das entsprechende 2-Naphthylelessigsäureesterderivat.

Zu diesem Zweck wird der 1-Alkoxycarbonylalkylidentriphenylphosphoran-Reaktionsteilnehmer zweckmäßig durch Umsetzung von Triphenylphosphin mit einem 2-Halogencarbonsäureester in einem organischen Reaktionsmedium und anschließende Umsetzung mit einer

Base hergestellt.

So wird z.B. durch Umsetzung von 6-Methoxy-2-tetralon mit dem von Äthyl-2-halogenpropionat hergeleiteten Triphenylphosphoran 2,2-(1'-Carbäthoxyäth-1';1'-yliden)-6-methoxytetralin hergestellt. Die Dehydrierung liefert das Äthyl-6-methoxynaphthyl- $\alpha$ -methylacetat, das nach Hydrolyse die 6-Methoxynaphthyl- $\alpha$ -methyl-essigsäure liefert.

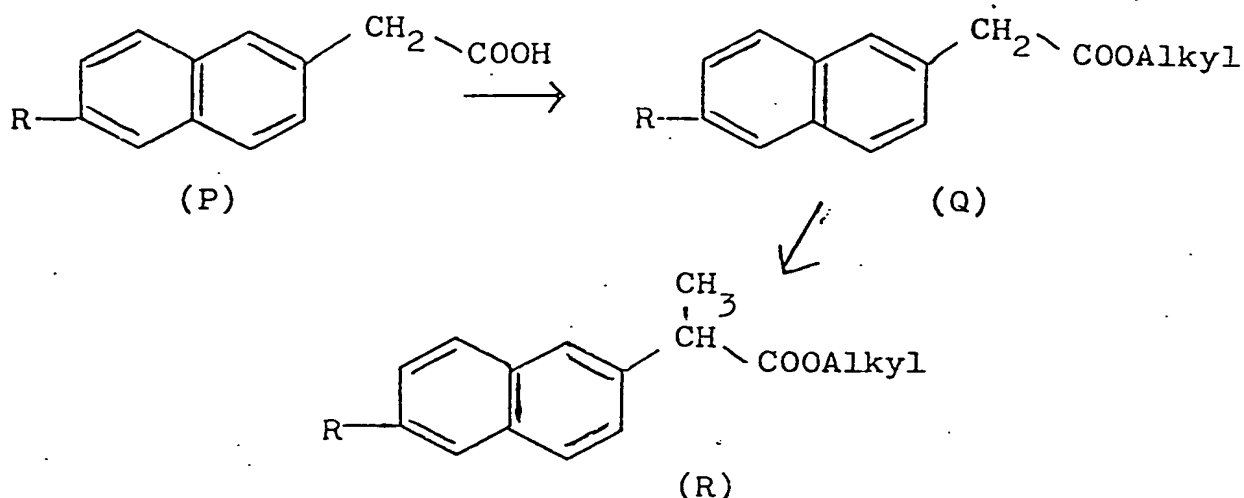
In obigem Verfahren können unsubstituierte und substituierte 2-Tetralone der folgenden Formel verwendet werden:



in welcher R die obige Bedeutung hat.

Die substituierten 2-Tetralone der Formel N werden hergestellt, indem man die entsprechenden 1-Tetralone mit But-yl-nitrit in Äther behandelt und die erhaltenen 2-Oximin-1-tetralone mit einem Säureanhydrid, wie Essigsäureanhydrid, in einer organischen Säure, wie Essigsäure, zu den substituierten 2-Acetyl-mino-2-tetralonen verestert. Die Acetyl-aminosubstituenten werden mit Wasserstoff in Anwesenheit von Palladium usw. zu Acetylaminosubstituenten reduziert. Dann werden die Ketogruppen mit Natriumhydrid zu Hydroxygruppen reduziert. Die substituierten 2-Acetyl-amino-1-hydroxytetraline werden dann mit Eis-essig in Anwesenheit einer konzentrierten Säure zu den entsprechenden substituierten 2-Tetralonen der Formel N behandelt.

Die Herstellung der als Ausgangsprodukte verwendeten Säuren erfolgt in der einen Ausführungsform wie folgt:



Darin ist R wie oben definiert.

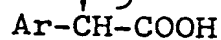
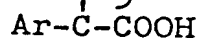
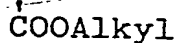
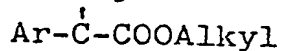
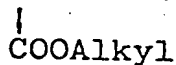
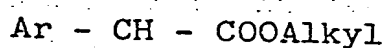
Die 2-Naphthylelessigsäurederivate der Formel P werden in üblicher Weise verestert, indem man sie z.B. mit einem Alkanol in Anwesenheit von Bortrifluorid reagieren lässt; so erhält man die entsprechenden Ester der Formel Q. Diese werden mit einem Alkalimetallhydrid, wie Natriumhydrid, Kaliumhydrid usw. in einem Ätherlösungsmittel, wie Monoglym, und dann mit einem Methylhalogenid, wie Methyljodid, behandelt und ergeben die entsprechenden 2-(6'-substituierten-2'-Naphthyl)-propionsäuren der Formel R. Diese letzteren können hydrolysiert werden, indem man sie in einer basischen Lösung zum Rückfluss erhitzt, wodurch man die freie Säure erhält.

Die Difluormethoxygruppen enthaltenden Verbindungen werden vorzugsweise aus den entsprechenden 6-alkoxysubstituierten Naphthylpropionsäuren erhalten, indem man diese mit 48%iger Bromwasserstoffsäure in Essigsäure zur Bildung der freien 6-Hydroxysäure zum Rückfluss erhitzt. Diese wird nach Behandlung mit Chlordifluormethan und einem Alkalimetallhydroxyd in wässrigem Dioxan oder Tetrahydrofuran die 2-(6'-Difluormethoxy-2-naphthyl)-propionsäure übergeführt.

Man kann die Ausgangsverbindungen auch herstellen, indem man einen entsprechend 6-substituierten 2-Naphthylelessigsäureester mit einem Alkalimetallhydrid in einem Dialkylcarbonat, wie Diäthylcarbonat, umsetzt, wodurch das entsprechende  $\alpha$ -Alkoxy-carbonylderivat gebildet wird.

Durch Behandlung der so erhaltenen 2-Naphthyl- $\alpha$ -alkoxycarbonyl-essigsäureesterderivate mit einem Äquivalent eines Alkalimetallhydrids in einem Kohlenwasserstofflösungsmittel und anschließend mit einem Methylhalogenid werden die entsprechenden 2-Naphthyl- $\alpha$ -alkoxycarbonyl- $\alpha$ -methylessigsäureesterderivate erhalten. Letztere werden zur Bildung der entsprechenden 2-Naphthyl- $\alpha$ -methylessigsäurederivate, d.h. 2-(6'-substituierte 2'-Naphthyl)-propionsäurederivate, hydrolysiert und decarboxyliert.

Diese Reaktion verläuft nach dem folgenden Schema, in welchem Alkyl für einen Alkylrest und Ar für den entsprechend 6-substituierten 2-Naphthylrest stehen.



Die folgenden Versuche beschreiben die Herstellung der Ausgangsverbindungen, das Beispiel die Herstellung der neuen Verbindungen.

A. Herstellung der als Zwischenprodukte verwendeten 6-substituierten 2-Naphthylessigsäuren.

1. Eine Mischung aus 14,6 g 2-Tetralon, 20 g Phenylmagnesiumbromid und 200 ccm Diäthyläther wurde 4 Stunden gerührt und dann 1 Stunde zum Rückfluss erhitzt. Die Mischung wurde durch Zugabe von 200 ccm 1N-Salzsäure angesäuert, filtriert und mit Diäthyläther extrahiert. Die Extrakte wurden vereinigt, mit Wasser neutral gewaschen, filtriert, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand, der 2-p-Fluorphenyl-3,4-dihydronaphthalin enthielt, wurde mit 25 g 5%igem Palladium-auf-Tierkohle-Katalysator gemischt; die erhaltene Mischung wurde 6 Stunden auf 200°C erhitzt, abgekühlt, mit 250 ccm Chloroform verdünnt, filtriert und eingedampft und ergab 2-Phenyl-naphthalin.

In ähnlicher Weise können 2-p-Fluor- bzw. 2-p-Chlorphenyl-naphthalin und 2-p-Tolyl-naphthalin durch Verwendung von p-Fluor- bzw. p-Chlorphenylmagnesiumbromid bzw. p-Tolylmagnesiumbromid an Stelle von Phenylmagnesiumbromid im obigen Verfahren hergestellt werden.

2. Zu einer Mischung aus 1,6-g  $\beta$ -Methoxynaphthalin, 1,6 g Acetylchlorid und 20 ccm Nitrobenzol wurden 4,0 g Aluminiumchlorid langsam zugegeben. Die erhaltene Mischung wurde 48 Stunden bei 25°C gerührt, dann wurde mit Wasser chloridfrei gewaschen. Die Mischung wurde über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingedampft. Das als Rückstand erhaltene 2-Acetyl-6-methoxynaphthalin wurde in 2 ccm Morphin, die 0,5 g Schwefel enthielten, 2 Stunden zum Rückfluss erhitzt; die Reaktionsmischung wurde dann filtriert und eingedampft. Das erhaltene Thioamidderivat wurde mit Diäthyläther extrahiert; die Extrakte wurden vereinigt und eingedampft. Der Rückstand wurde in 10 ccm konzentrierter Salzsäure 2 Stunden zum Rückfluss erhitzt, auf 25°C abgekühlt und mit wässrigem Natriumhydroxyd alkalisch gemacht.

Dann wurde die Mischung mit Äther extrahiert und die Extrakte verworfen. Die wässrige Schicht wurde angesäuert und die ausgefallene 6-Methoxy-2-naphthylelessigsäure abfiltriert.  $F = 165^{\circ}\text{C}$ . Ausbeute 16 %.

In ähnlicher Weise wurden aus den entsprechenden Naphthalin-  
ausgangsmaterialien hergestellt:

6-Chlor-2-naphthylelessigsäure,  $F = 174-175^{\circ}\text{C}$ , Ausbeute 9 %;

6-Äthoxy-2-naphthylelessigsäure,

6-Äthyl-mercapto-2-naphthylelessigsäure,  
 $F = 135-136^{\circ}\text{C}$ , Ausbeute 7 %;

6-Methyl-mercapto-2-naphthylelessigsäure,  
 $F = 163^{\circ}\text{C}$ , Ausbeute 18 %;

6-Methyl-2-naphthylelessigsäure,

6-Äthyl-2-naphthylelessigsäure,  $F = 150^{\circ}\text{C}$ , Ausbeute 16 %;

6-Isopropyl-2-naphthylelessigsäure,  $F = 129^{\circ}\text{C}$ , Ausbeute 9 %

6-Hydroxy-2-naphthylelessigsäure

6-Phenyl-2-naphthylelessigsäure,  $F = 206^{\circ}\text{C}$ , Ausbeute 8 %;

6-p-Chorphenyl-2-naphthylelessigsäure.

(Soweit die Ausbeute für die Herstellung der Zwischen-  
produkte nicht angegeben ist, liegt sie in der Größen-  
ordnung der für die anderen Verbindungen angegebenen  
Ausbeuten. Von einigen der Zwischenprodukte wurden die  
physikalischen Daten nicht bestimmt).

Diese Säuren können nach Überführung in ihre Alkylester,  
zweckmäßigerweise ihre Methyl- oder Äthylester, zur Her-  
stellung der Ausgangsverbindungen verwendet werden.

3. Eine Mischung aus 18 g 6-Methoxyd-1-tetralon, 60 g Diäthylcarbonat, 2,5 g Natriumhydrid und 200 ccm Toluol wurde 5 Stunden auf 60°C erhitzt. Die Mischung wurde abgekühlt, durch Zugabe von 200 ccm 1N-Salzsäure angesäuert und dann 3 mal mit je 75 ccm Benzol extrahiert. Die Extrakte wurden vereinigt, mit Wasser neutral gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Die 6-Methoxy-2-äthoxycarbonyl-1-tetralon enthaltende Mischung wurde mit 2,5 g Natriumhydrid bei Zimmertemperatur unter Rühren behandelt. Dann wurden 20 g Äthyl- $\alpha$ -bromacetat zugefügt und die Mischung 12 Stunden bei Zimmertemperatur stengelassen. Der Mischung wurde zu 500 ccm Wasser zugefügt und mit Methylenchlorid extrahiert. Die Extrakte wurden vereinigt, mit Wasser neutral gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der 6-Methoxy-2-äthoxycarbonyl-2-(äthoxycarbonylmethyl)-1-tetralon enthaltende Rückstand wurde in 200 ccm 6N-Salzsäure 24 Stunden zum Rückfluss erhitzt, dann wurde die Rückflußmischung eingedampft. Der 6-Methoxy-2-(carboxymethyl)-1-tetralon enthaltende Rückstand wurde durch Behandlung mit 200 ccm Äthanol, die 8 g Natriumborhydrid enthalten, reduziert. Nach einer Stunde wurde die Mischung durch Zugabe von 100 ccm 3N-Salzsäure angesäuert und die erhaltene Mischung einige Male mit Methylenchlorid extrahiert. Die Extrakte wurden vereinigt, mit Wasser neutral gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der 6-Methyl-1-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthylelessigsäure enthaltende Rückstand wurde mit 1 Äquivalent Wasserstoff in Essigsäure, die 300 mg 5-%iges Palladium-auf-Bariumsulfat enthielt, hydriert. Die Hydrierungsmischung wurde filtriert und eingedampft. Der 6-Methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthylelessigsäure enthaltende Rück-

stand wurde in 200 ccm Diäthyläther gelöst und die Mischung dann zu 100 ccm Diäthylätherlösung, die 4 g Diazomethan enthielten, zugegeben. Dann wurde die Mischung zur Trockne eingedampft. Der veresterte Rückstand wurde durch Zugabe zu 1 g 100%igem Palladium-auf-Tierkohle und Erhitzen der erhaltenen Mischung 6 Stunden auf 200°C dehydriert. Die abgekühlte Mischung wurde mit 200 ccm Chloroform verdünnt, filtriert und eingedampft und lieferte Methyl-6-methoxy-2-naphthylacetat. (F=76-77°C, nach Umkristallisation aus Methanol. Reinheit 98-99 %; Gesamtausbeute 9 %).

Nach dem obigen Verfahren wurden auch Methyl-6-methylthio-2-naphthylacetat und Methyl-6-chlor-2-naphthylacetat aus 6-Methylthio-1-tetralon bzw. 6-Chlor-1-tetralon hergestellt.

4. Eine Mischung aus 24,4 g Äthyl-6-methoxy-2-naphthylacetat, 6 g Natriumäthoxid in 400 ccm Äthenol und 100 ccm Diäthylcarbonat wurde 4 Stunden bei 20°C gerührt. Es wurde Diäthyl-6-methoxy-naphthylmalonat erhalten, das durch Extraktion mit Methylenchlorid abgetrennt werden kann. F = 80°C; Ausbeute 23 %.
5. Eine Mischung aus 25 g Methyl-6-methoxy-2-naphthylacetat, 50 g 48%iger wässriger Bromwasserstoffsäure und 50 ccm Eisessig wurde 2 Stunden zum Rückfluss erhitzt, abgekühlt, durch vorsichtige Zugabe von wässrigem, 5%igem Natriumcarbonat teilweise neutralisiert und mit Methylenchlorid extrahiert. Die Extrakte wurden vereinigt, mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und zur Trockne eingedampft. Der 6-Hydroxy-2-naphthylelessigsäure enthaltende Rückstand wurde durch Zugabe zu einer Mischung aus 50 g Methylmercaptan und 1 ccm konz. Schwefelsäure thioveräthert; die Mischung wurde unter Druck



12 Stunden auf 180°C erhitzt, abgekühlt, mit 150 ccm Benzol verdünnt mit Wasser neutral gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde 1 Stunde in 200 ccm Methanol, die 10 g Natriummethoxid enthielten, zum Rückfluß erhitzt; das Produkt wurde mit Methylenchlorid extrahiert. Die Extrakte wurden vereinigt, gewaschen, getrocknet und eingedampft und ergaben Methyl-6-methylmercapto-2-naphthylacetat.

In ähnlicher Weise kann auch die 6-Äthylmercapto-2-naphthyl-essigsäure hergestellt werden.

B. Herstellung der als Ausgangsmaterialien verwendeten  
2-(6'-substituierten-2'-naphthyl)-propionsäuren

1. Zu einer Mischung aus 22 g Methyl-6-methyl-2-naphthylacetat, 2,5 g Natriumhydrid und 150 ccm 1,2-Dimethoxyäthan wurden 25 g Methyljodid zugefügt. Die Reaktionsmischung wurde einige Stunden stehengelassen, dann mit Äthanol und anschließend mit Wasser verdünnt und mit Methylenchlorid extrahiert. Die Extrakte wurden vereinigt, mit Wasser neutral gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft und ergaben Methyl-2-(6'-methyl-2'-naphthyl)propionat.

Dieses Derivat wurde dann wie folgt zur 2-(6'-Methyl-2'-naphthyl)propionsäure hydrolysiert.

Eine Mischung von 25 g Methyl-2-(6'-methyl-2'-naphthyl)-propionsäure, 15 g Natriumcarbonat, 200 ccm Methanol und 25 ccm Wasser wurde 24 Stunden stehengelassen. Dann wurde die Reaktionsmischung mit 200 ccm N-Salzsäure angesäuert und mit Methylenchlorid extrahiert. Die Extrakte wurden vereinigt, mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft und lieferten 2-(6'-Methyl-2'-naphthyl)-propionsäure. (Ausbeute etwa 100% bezogen auf den eingesetzten Ester)

F = 149°C.

In ähnlicher Weise wurden aus den entsprechenden 6-substituierten Methyl-2-naphthylacetaten hergestellt:

2-(6'-Äthoxy-2'-naphthyl)-propionsäure,  $F = 138-141^{\circ}\text{C}$ ;  
2-(6'-Äthyl-2'-naphthyl)-propionsäure,

2-(6'-Isopropyl-2'-naphthyl)-propionsäure,  
2-(6'-Chlor-2'-naphthyl)-propionsäure,  $F = 140-141^{\circ}\text{C}$ ,  
2-(6'-Methoxy-2'-naphthyl)-propionsäure,  $F = 151^{\circ}\text{C}$ ,  
2-(6'-Methyl-mercapto-2'-naphthyl)-propionsäure,  
 $F = 140^{\circ}\text{C}$ ,

2-(6'-Äthyl-mercapto-2'-naphthyl)-propionsäure,  
2-(6'-t. Butyl-2'-naphthyl)-propionsäure,  
 $F = 142-144^{\circ}\text{C}$ ;

2-(6'-Isopropoxy-2'-naphthyl)-propionsäure,  
 $F = 113-114^{\circ}\text{C}$ ;

2-(6'-Propoxy-2'-naphthyl)-propionsäure,  $F = 121-122^{\circ}\text{C}$ .

2. Eine Mischung aus 31,6 g Diäthyl-6-methoxy-2-naphthylmalonat, 6,8 g Natriumäthoxid in 350 ccm Äthanol wurde eine Stunde gerührt, dann wurden 24 g Methyljodid zugegeben und die erhaltene Mischung 2 Stunden zum Rückfluss erhitzt. Die abgekühlte Mischung wurde mit wässriger Oxalsäure neutralisiert. Das in 27% Ausbeute erhaltene Diäthyl-6-methoxy-2-naphthyl- $\alpha$ -methylmalonat(Öl) wurde durch Extraktion mit Methylenchlorid isoliert und durch Erhitzen zum Rückfluß in 250 ccm Methanol, die 5 g Kaliumhydroxyd und 5 ccm Wasser enthielten, hydrolysiert. Die abgekühlte Mischung wurde mit Oxalsäure angesäuert und die erhaltene substituierte Malonsäure mit Methylenchlorid extrahiert. Das getrocknete Produkt wurde durch 6-stündiges Erhitzen auf  $180^{\circ}\text{C}$  decarboxyliert und so 2-(6'-Methoxy-2'-naphthyl)-propionsäure ( $F = 150-151^{\circ}\text{C}$ , Ausbeute 90%) erhalten.

3. Eine Mischung aus 26 g Methyl-2-(6'-methoxy-2'-naphthyl)-propionat, 200 ccm Eisessig und 2 ccm 48-%iger Bromwasserstoffsäure wurde 2 Stunden zum Rückfluss erhitzt, mit 1 l Wasser verdünnt und mit Methylenchlorid extrahiert. Die Extrakte wurden vereinigt, mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft und ergaben 2-(6'-Oxy-2'-naphthyl)-propionsäure in 80%iger Ausbeute.

Diese Verbindung wurde zu einer Mischung aus 150 ccm Dioxan und 150 ccm wässrigem 20%igem Natriumhydroxyd zugegeben, die erhaltene Mischung auf 65°C erhitzt und mit Chlordifluormethan gesättigt. Die Mischung wurde 2 Stunden stehengelassen, wobei ständig Chlordifluormethan eingeleitet wurde. Die abgekühlte Reaktionsmischung wurde durch Zugabe von wässriger 1N-Salzsäure angesäuert und mit Diäthyläther extrahiert. Die Extrakte wurden vereinigt, mit Wasser neutral gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft und ergaben 2-(6'-Difluormethoxy-2'-naphthyl)-propionsäure; F = 83-86°C, Ausbeute ca. 5 %.

4. Zu einer Mischung aus 20 g Natriumhydroxyd und 400 ccm Methanol wurden 24,5 g Methyl-2-(6'-methoxy-2'-naphthyl)-propionat zugefügt und die erhaltene Mischung 5 Stunden auf 60°C erhitzt. Die abgekühlte Mischung wurde durch Zugabe von wässriger 1N-Salzsäure neutralisiert und mit Methylenchlorid extrahiert. Die Extrakte wurden vereinigt, mit Wasser neutral gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft und ergaben 2-(6'-Methoxy-2'-naphthyl)-propionsäure, F = 150-151°C.

In ähnlicher Weise können die anderen 6-substituierten Naphthylpropionate der obigen Beispiele zu den entsprechenden freien Säuren hydrolysiert werden.

5. Eine Mischung aus 2,3 g 2-(6'-Methoxy-2'-naphthyl)-propionsäure, 2,9 g Cinchonidin und 50 ccm Methanol wurde 2 Stunden gerührt und bis zur beendeten Kristallisation anschliessend stehengelassen. Die Kristalle wurden abfiltriert und mit Methanol gewaschen, aus Methanol umkristallisiert, filtriert, gewaschen und getrocknet. Die reinen Kristalle wurden zu 60 ccm 0,2N-Salzsäure zugegeben und die erhaltene Mischung 2 Stunden gerührt und dann mit Diäthyläther extrahiert. Die Extrakte wurden vereinigt, mit Wasser neutral gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft, wodurch man eines der optischen Isomeren, nämlich das d-Isomere der 2-(6'-Methoxy-2'-naphthyl)-propionsäure erhielt.  $F = 152-154^{\circ}\text{C}$ ;  $[\alpha]_D + 62^{\circ}\text{C}$ ; Ausbeute 24%. Die Filtrate aus den obigen Filtrationen wurden mit wässriger verdünnter Salzsäure angesäuert; das Produkt wurde durch Extraktionen mit Diäthyläther isoliert und ergab das andere optische Isomere der genannten Säure.

In ähnlicher Weise wurden die aufgetrennten optischen Isomeren anderer erfindungsgemäß hergestellter Säuren gewonnen, z.B.

	$F. ^{\circ}\text{C}$
d-2-(6'-Phenyl-2'-naphthyl)-propionsäure	137
d-2-(6'-Methyl-2'-naphthyl)-propionsäure	149
d-2-(6'-Methyl-mercapto-2'-naphthyl)-propionsäure	188-191
d-2-(6'-Äthoxy-2'-naphthyl)-propionsäure	161

Auch die in 6'-Stellung mit einer Trifluormethyl-, Chlor-, Difluormethoxy-, Isopropyl- bzw. Äthylgruppe substituierten Säuren lassen sich in der genannten Weise auftrennen.

6. Durch eine Mischung aus 23 g Methyl-2-(6'-methyl-2'-naphthyl)-propionat und 1 g Phosphopentachlorid in 200 ccm Tetrachlorkohlenstoff wurde in der Anwesenheit von Licht gasförmiges Chlor eingeleitet, bis 21,3 g Chlor aufgenommen worden waren. Die Reaktionsmischung wurde mit 200 ccm Pyridin verdünnt, filtriert, weiter mit 500 ccm Äther verdünnt, mit Wasser neutral gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft und ergab Methyl-2-(6'-trichlormethyl-2'-naphthyl)-propionat. Dieses Produkt wurde dann in einer Mischung aus 500 ccm Chlorbenzol und 17,9 g Antimontrifluorid zum Rückfluss erhitzt, die abgekühlte Reaktionsmischung wurde mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft und ergab Methyl-2-(6'-trifluormethyl-2'-naphthyl)-propionat in einer Ausbeute von ca. 5%. Die nach üblicher Verseifung erhaltene freie Säure hatte einen F von 114-118°C.

Eine Mischung aus 200 mg 2-(6'-Jod-2'-naphthyl)-propionsäure in 5 ccm Benzol und 5 ccm Thionylchlorid wurde 5 Stunden zum Rückfluss erhitzt und dann unter Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde in Äther gelöst und bei 0°C zu überschüssigem Diäthylamin in Äther zugefügt. Die Mischung wurde mit Wasser gewaschen, die organische Schicht abgetrennt und eingedampft und der Rückstand aus Aceton/Hexan kristallisiert; so erhielt man N,N-Diäthyl 2-(6'-jod-2'-naphtyl)-propionamid mit einem F von 128°C in 44%iger Ausbeute.

Eine Mischung aus 400 mg des obigen Jodamids, 200 mg Kupferpulver, 0,5 ccm Trifluormethyl-jodid und 1 ccm Dimethylformamid wurde in einem verschlossenen Glasrohr 3 Stunden auf 135°C erhitzt. Hexan wurde zugefügt und die Mischung filtriert. Nach Eindampfen des Lösungsmittels erhielt man das obige Trifluormethylamid, das durch 10-tägiges Erhitzen zum Rückfluss mit 5 ccm Essigsäure und 5 ccm konzentrierter Salzsäure zur Säure hydrolysiert wurde. Die Mischung wurde mit Wasser verdünnt und das Produkt durch Benzol extrahiert. Nach Abdampfen des Lösungsmittels und Kristallisation des Produktes aus Aceton/Hexan erhielt man 2-(6'-Trifluormethyl-2'-naphthyl)-propionsäure mit einem F von 114-113°C (solvatisiert) in 39%iger Ausbeute.

Beispiel

Eine Suspension aus 2,4 g Natriumhydrid und 50 ccm Benzol wurde zu einer Mischung aus 23 g Fluor-2-naphthyl- $\alpha$ -methylelessigsäure und 450 ccm Benzol zugegeben und die erhaltene Mischung 4 Stunden gerührt. Dann wurde auf 0°C. abgekühlt und 19 g Oxalylchlorid zugefügt; nach der Zugabe wurde die Mischung 4 Stunden stehen gelassen, dann mit Ammoniak gesättigt und 8 Stunden stehen gelassen. Diese Mischung wurde dann unter vermindertem Druck eingedampft. Der Rückstand wurde in Methylenchlorid aufgenommen, mit Wasser neutral gewaschen, getrocknet, filtriert und eingedampft und ergab 6-Fluor-2-naphthyl- $\alpha$ -methylacetamid.

Nach dem obigen Verfahren wurden durch Verwendung von Methylamin, Dimethylamin, Äthylamin, Diäthylamin, Pyrrolidin, Piperidin, Morpholin, Piperazin und 1-Äthylpiperazin anstelle von Ammoniak die entsprechenden Amide der oben angegebenen Säure hergestellt.

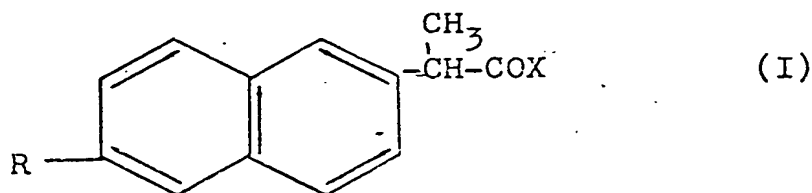
In gleicher Weise können die Amide der anderen beschriebenen 2-(6'-substituierten-2-naphthyl)-propionsäure hergestellt werden. Basische Amide können in ihre Additionssalze übergeführt werden.

In der Hauptanmeldung P 16 68 654 sind die Testverfahren zur Bestimmung der pharmakologischen Wirksamkeiten der neuen Verbindungen beschrieben.



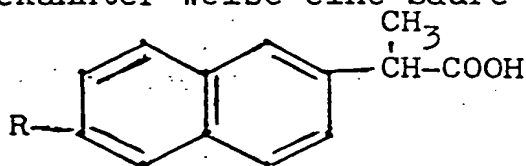
Patenansprüche

1. 2-(6'-Substituierte-2'-naphthyl)-propionsäureamide der allgemeinen Formel (I):



worin R für Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Alkoxy mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, Alkylmercapto mit 1 und 2 Kohlenstoffatomen, Fluor, Chlor, Difluormethoxy, Trifluormethyl, Phenyl oder in p-Stellung mit  $\text{CH}_3$ ,  $\text{C}_2\text{H}_5$ ,  $\text{CH}_3\text{O}$ ,  $\text{OH}$ ,  $\text{Cl}$  bzw. F substituiertes Phenyl steht und X  $\text{NR}'\text{R}''$  bedeutet, wobei die Reste  $\text{R}'$  und  $\text{R}''$  entweder beide jeweils für H,  $\text{CH}_3$ ,  $\text{C}_2\text{H}_5$  oder  $\text{CH}_3\text{OCH}_2$  stehen oder  $\text{R}'$  steht für H und  $\text{R}''$  für  $\text{CH}_3$ ,  $\text{C}_2\text{H}_5$ ,  $i\text{-C}_3\text{H}_7$  oder  $\text{C}_6\text{H}_5$ , oder  $\text{R}'$  steht für  $\text{CH}_3$  und  $\text{R}''$  für  $\text{C}_2\text{H}_5$  oder Cyclopentyl oder  $\text{R}'$  und  $\text{R}''$  zusammen mit dem Stickstoffatom stehen für den Pyrrolidin-, Piperidin-, Piperazin-, N-Äthylpiperazin- oder Morpholinrest, in racemischer oder optisch aufgetrennter Form.

2. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man in an sich bekannter Weise eine Säure der allgemeinen Formel



in welcher R wie oben definiert ist, die in racemischer oder optisch aufgetrennter Form vorliegt, durch Behandlung mit Thionylchlorid oder Phosphorpentachlorid in ihr Säurechlorid überführt und dieses dann mit einem Überschuß an Ammoniak oder dem entsprechenden Amin umgesetzt.

3. Arzneimittel, enthaltend eine Verbindung gemäß Anspruch 1 neben üblichen Trägern und/oder Hilfsstoffen.

This Page is inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record

## BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLORED OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REPERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images  
problems checked, please do not report the  
problems to the IFW Image Problem Mailbox**

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**